

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et  
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

TONNELIER, Marie-José  
Aventis Pharma S.A.  
102, route de Noisy  
F-93235 Romainville Cedex  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année)  
01 février 2001 (01.02.01)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire  
2519/PCT

Demande internationale no  
PCT/FR00/01569

Date du dépôt international (jour/mois/année)  
08 juin 2000 (08.06.00)

### NOTIFICATION IMPORTANTE

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

☒ le déposant ☐ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse  
HOECHST MARION ROUSSEL  
1, terrasse Bellini  
F-92800 Puteaux  
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat) Domicile (nom de l'Etat)  
FR FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de téléimprimeur

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

☒ la personne ☒ le nom ☒ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse  
AVENTIS PHARMA S.A.  
20, avenue Raymond Aron  
F-92160 Antony  
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat) Domicile (nom de l'Etat)  
FR FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de téléimprimeur

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

Ce changement s'applique également à l'adresse du mandataire, comme indiqué dans le cadre destinataire ci-dessus.

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

☒ à l'office récepteur ☐ aux offices désignés concernés  
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale ☐ aux offices élus concernés  
☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international ☐ autre destinataire:

Bureau international de l'OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé:

Simin Baharlou

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

no de téléphone (41-22) 338

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



|  |  |  |
|--|--|--|
| Référence du dossier du déposant ou du mandataire<br>2519/PCT  | <b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416) |  |
| Demande internationale n°<br>PCT/FR00/01569  | Date du dépôt international (jour/mois/année)<br>08/06/2000  | Date de priorité (jour/mois/année)<br>09/06/1999 |
| Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB<br>C07K7/56 |  |  |
| Déposant<br>HOECHST MARION ROUSSEL et al.  |  |  |

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 8 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.  
  
☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☒ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

|  |  |
|--|--|
| Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale<br>30/12/2000  | Date d'achèvement du présent rapport<br>13.09.2001   |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:<br><br> Office européen des brevets<br>D-80298 Munich<br>Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | Fonctionnaire autorisé<br><br>Masson, J-P<br><br>N° de téléphone +49 89 2399 8728<br> |

# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01569

## I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les éléments de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17))*):

Description, pages:

1-16 version initiale

Revendications, N°:

1-19 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01569

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant : \_\_\_\_\_

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Déclaration :**

|  |                                  |
|--|----------------------------------|
| Nouveauté                              | Oui : Revendications 1-16, 18-19 |
|  | Non : Revendications 17          |
| Activité inventive                     | Oui : Revendications 1-16, 18-19 |
|  | Non : Revendications 17          |
| Possibilité d'application industrielle | Oui : Revendications 1-19        |
|  | Non : Revendications             |

**2. Citations et explications  
voir feuille séparée**

**VI. Certain documents cités**

1. Certains documents publiés (règle 70.10)  
et / ou

2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

**voir feuille séparée**

**VII. Irrégularités dans la demande internationale**

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :  
**voir feuille séparée**

Concernant les points V et VI

Les documents suivants, cités dans le Rapport de Recherche International, ont été considérés comme pertinents pour l'examen de la présente demande. Leur numérotation sera conservée tout au long de la procédure.

- D1: EP-A-0 736 541 (LILLY CO ELI) 9 octobre 1996 (1996-10-09)
- D2: WO 98 23637 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 4 juin 1998 (1998-06-04)
- D3: EP-A-0 644 199 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 22 mars 1995 (1995-03-22)
- D4: WO 99 29716 A (HOECHST MARION ROUSSEL) 17 juin 1999 (1999-06-17)
- D5: WO 96 13272 A (MERCK & CO INC) 9 mai 1996 (1996-05-09)

I. Nouveauté

- I.1 Les documents D1 et D5 divulguent des composés cyclohexapeptides, leurs procédés de préparation et leur utilisation comme agents antifongiques. Ces composés sont caractérisés par la présence au sein du cycle cyclohexapeptidique d'un fragment ornithine dont la fonction amine en position C-2 est substituée par un groupement acyle. Les composés selon l'invention illustrés par la formule (I) (v. description P. 1) reposent sur le même squelette de base mais se différencient des composés de D1 et D5 en ce qu'ils sont substitués de façon différente sur le fragment ornithine en position C-4 et C-5. En l'occurrence ils comportent un dérivé amine en position C-4 et pas de groupement hydroxy. **L'objet des revendications 1-13 peut ainsi être reconnu comme nouveau par rapport au contenu de D1 et D5.**

Par conséquent, le procédé de préparation des composés selon l'invention est également nouveau par rapport à D1 et D5, de même que l'utilisation de ces composés comme antifongique ou comme médicament. **La nouveauté des revendications 14 et 18-19 peut donc également être reconnue par rapport au contenu de D1 et D5.**

Les composés précurseurs répondant à la formule (II) (v. description P. 8) sont eux aussi substitués de façon différente sur le fragment ornithine puisqu'ils comportent une fonction cétonie en C-4 et pas de substituant en C-5. Ces composés sont donc nouveaux par rapport à D1 et D5 et leur procédé de préparation l'est par conséquent aussi. **Ainsi l'objet des revendications 15 et 16 peut également être considéré comme nouveau par rapport au contenu de D1 et D5.**

Enfin, les composés de départ répondant aux formules (III) et (IV) (v. description P. 9), qui comportent des groupements hydroxy au niveau des positions C-4 et C-5, se différencient des composés similaires divulgués dans les documents D1 et D5 (v. composé (I), P. 3 dans D1 et composé (A), P. 10 dans D5) en ce qu'ils sont substitués de façon différente au niveau de la position C-2 (amine non substituée pour les composés de formule (III) et acyle portant des hétérocycles aromatiques pour les composés de formule (IV)). **La nouveauté de la revendication 17 peut ainsi également être reconnue par rapport au contenu de D1 et D5.**

- 1.2 Les composés cyclohexapeptides divulgués dans les documents D2 et D3 comportent eux aussi un fragment ornithine dont la fonction amine en position C-2 est substituée par un groupement acyle. Les composés selon l'invention illustrés par la formule (I) (v. description P. 1) se différencient des composés de D2 et D3 en ce qu'ils sont substitués de façon différente sur le fragment ornithine en position C-4 et C-5. En l'occurrence ils comportent un dérivé amine en position C-4 et pas de groupement hydroxy. **L'objet des revendications 1-13 peut ainsi être reconnu comme nouveau par rapport au contenu de D2 et D3.**

Par conséquent, le procédé de préparation des composés selon l'invention est également nouveau par rapport à D2 et D3, de même que l'utilisation de ces composés comme antifongique ou comme médicament. **La nouveauté des revendications 14 et 18-19 peut donc également être reconnue par rapport au contenu de D2 et D3.**

Les composés précurseurs répondant à la formule (II) (v. description P. 8) se différencient également des composés de D2 et D3 par leur substitution sur le fragment ornithine puisqu'ils comportent une fonction cétonie en C-4 et pas de substituant en C-5. Ces composés sont donc nouveaux par rapport à D2 et D3 et leur procédé de préparation l'est par conséquent aussi. **Ainsi l'objet des revendications 15 et 16 peut également être considéré comme nouveau par rapport au**

## contenu de D2 et D3.

En revanche, les composés de départ répondant aux formules (III) et (IV) (v. description P. 9), qui comportent des groupements hydroxy au niveau des positions C-4 et C-5, sont anticipés par certains des composés décrits dans les documents D2 (composés de départ et certains produits obtenus, v. P. 77, 97 et 99) et D3 (composés selon la formule (II), v. P. 4). Parmi ces composés, on peut citer les suivants :

- le composé de départ utilisé pour les exemples 1-30 dans D2 (v. P. 77) répond à la formule (III) dans laquelle les substituants ont la définition suivante :  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $R^4 = \text{OH}$ ,  $T = \text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $W = \text{OH}$ ,  $Y = \text{OSO}_3\text{H}$ ,  $Z = \text{CH}_3$ ,  $R = \text{H}$ ;
- le composé de départ 31 et son produit de transformation selon l'exemple 31 de D2 (v. P. 97) répondent à la formule (IV) dans laquelle les substituants ont la définition suivante :  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $R^4 = \text{OH}$ ,  $T = \text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $W = \text{OH}$ ,  $Y = \text{OSO}_3\text{Na}$  ou  $\text{OH}$ ,  $Z = \text{CH}_3$ ,  $R = 4\text{-}[5\text{-(4-pentyloxyphényl)isoxazol-3-yl}]$ benzoyl;
- le composé 32 de D2 (v. P. 99) répond à la formule (IV) dans laquelle les substituants ont la définition suivante :  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $R^4 = \text{OH}$ ,  $T = \text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $W = \text{OH}$ ,  $Y = \text{OSO}_3\text{H}$ ,  $Z = \text{CH}_3$ ,  $R = 4\text{-}[5\text{-(4-pentyloxyphényl)isoxazol-3-yl}]$ benzoyl;
- le composé de départ et son produit de transformation selon la préparation 10 de D3 (v. P. 18) répondent aux formules (III) et (IV), respectivement, dans laquelle les substituants ont la définition suivante :  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $R^4 = \text{OH}$ ,  $T = \text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $W = \text{OH}$ ,  $Y = \text{OSO}_3\text{H}$  ou  $\text{OH}$ ,  $Z = \text{CH}_3$ ,  $R = \text{H}$  et  $\text{CO-C}_{10}\text{H}_4\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$  respectivement;
- le composé de départ utilisé pour les préparations 11-13 dans D3 (v. P. 19-21) répond à la formule (III) dans laquelle les substituants ont la définition suivante :  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $R^4 = \text{OH}$ ,  $T = \text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $W = \text{OH}$ ,  $Y = \text{OSO}_3\text{H}$ ,  $Z = \text{CH}_3$ ,  $R = \text{H}$ ;
- le composé de départ utilisé pour les exemples 3, 8 et 11 dans D3 (v. P. 26, 31 et 34) répond à la formule (IV) dans laquelle les substituants ont la définition suivante :  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $R^4 = \text{OH}$ ,  $T = \text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $W = \text{OH}$ ,  $Y = \text{OSO}_3\text{Na}$ ,  $Z = \text{CH}_3$ ,  $R = \text{CO-C}_{10}\text{H}_4\text{-O(CH}_2)_6\text{CH}_3$ .

Ainsi la revendication 17 manque de nouveauté par rapport au contenu des documents D2 et D3.

- I.3 Etant publié le 17.06.99, c'est-à-dire après la date de priorité sur laquelle la présente demande telle que déposée se repose pour revendiquer un droit de priorité, le



document D4 ne peut être considéré comme art antérieur au sens de l'Art. 64.1 PCT.

D'autre part, après une investigation sur la validité du droit de priorité revendiqué par la présente demande telle que déposée, l'IPEA a conclu que le droit de priorité en question était valide et que, par conséquent, le contenu de D4 ne serait également pas considéré comme art antérieur dans le cadre d'une éventuelle procédure régionale Européenne à venir (cf. Art. 54(2) et 54(3) CBE).

- I.4 En conclusion, les revendications 1-16 et 18-19 remplissent les conditions requises à l'Art. 33(2) PCT, mais les critères de nouveauté définis à cet article ne sont pas satisfaits par la revendication 17.

## **II. Activité inventive**

L'existence d'une activité inventive concernant les objets revendiqués par la présente demande ne peut être examinée que pour ceux qui ont été reconnus comme nouveaux, en l'occurrence l'objet des revendications 1-16 et 18-19. L'objet de la revendication 17 ne satisfaisant pas les critères de nouveauté définis à l'Art. 33(2) PCT, il ne peut donc pas être reconnu comme inventif.

Le document D5, considéré comme art antérieur le plus rapproché, divulgue des composés azacyclohexapeptides comportant un fragment ornithine substitué en position C-4 par un groupement hydroxy et en position C-5 par un dérivé amine.

Le problème à résoudre par la présente invention consiste à mettre de nouveaux composés antifongiques à disposition.

Pour apporter une solution à ce problème, la présente invention propose de développer des composés reposant sur le même squelette que les composés de D5 mais avec une substitution différente sur le fragment ornithine, en l'occurrence avec un dérivé amine en position C-4 et pas de groupement hydroxy.

Comme aucun document de l'art antérieur ne suggère une telle modification, l'objet des revendications 1-16 et 18-19 peut être reconnu comme inventif et ces revendications satisfont aux critères définis à l'Art. 33(3) PCT.

**Concernant le point VII**

1. Lors d'une éventuelle entrée en phase régionale Européenne, les documents D1-D3 et D5 devraient être cités et brièvement commentés dans la description, afin de satisfaire aux recommandations de la Règle 27(1b) CBE.